THE RECOVERY KERNEL

Serie de referencias de neurociencia.

ΔFosB

A molécula do hábito.

Mecanismo, xenética, probas e o momento da eliminación — Segunda edición.

⚠ RECURSO EDUCATIVO E DE REDUCIÓN DE DANOS — NON É CONSELLO MÉDICO NIN DE PROBAS XENÉTICAS.

En caso de emerxencia, chame ao 112 ou envíe un SMS ao 717 003 717.

Unha nota antes de comezar.

Esta é a segunda edición desta guía, ampliada con un mecanismo molecular máis preciso, a xenética experimental real detrás da estabilidade de ΔFosB (en lugar da xenética de paneis comerciais que a maioría da xente pode analizar), unha sección sobre o que os tests de ADN e epigenéticos poden e non poden dicir actualmente, e dúas preguntas que xorden constantemente nas comunidades de recuperación: por que o uso de múltiples drogas parece dificultar tanto o retorno ao estado normal, e por que a recaída despois dunha pausa intencionada adoita volver con toda a forza case inmediatamente.

As mesmas regras básicas da primeira edición seguen aplicables: ΔFosB nunca foi medido directamente nun cerebro humano vivo. Todo o que se sabe sobre a súa acumulación e degradación provén de estudos con roedores, experimentos de manipulación xénica con vectores virais e unhas poucas análises de tecidos humanos postmortem. As prazas humanas aquí son extrapolacións, e están claramente etiquetadas como tales. Cando esta edición é máis segura que a anterior, é porque a ciencia subxacente é xeneramente máis específica, non porque a incerteza desapareceu.

Clave de probas.

Os mesmos niveis de evidencia utilizados ao longo do compendio do Recovery Kernel aplícanse aquí:

- ESTABLECIDO — evidencia forte, repetida e de consenso (normalmente, consenso de modelos animais para ΔFosB específicamente; consenso humano cando se indica).
- PROBÁBEL — datos consistentes, tanto mecanicistas como observacionais, que apuntan na mesma dirección.
- EMERGENTE — plausible, en fase inicial, aínda non hai consenso.
- EXPERIENCIA DO AUTOR/SISTEMA — un patrón utilizado na síntese deste marco; considérase unha hipótese, non un feito.
- CONTROVERSIAL/MIXED — existe desacordo activo na literatura.
- NON ESTABLECIDO — inclúese porque a xente pregunta, pero aínda non hai unha base de probas real.

1. Que é realmente ΔFosB — o mecanismo, en detalle.

[ESTABLECIDO] (modelos animais; esta vía específica está ben caracterizada na literatura de neurociencia da adicción asociada ao grupo de Eric Nestler).

ΔFosB é unha variante de empalme truncada do xene FOSB, e funciona como un factor de transcrición — unha proteína que activa ou desactiva outros xenes — concentrada no núcleo accumbens, no estriado dorsal e no xiro dentado hipocampal. A razón pola que se acumula en vez de restablecerse despois de cada exposición débese a dous eventos bioquímicos secuenciais:

- O splicing elimina a porta de saída. Baixo estimulación repetida, unha cascada de sinalización (que pasa pola activación do receptor de dopamina D1, a vía Activin/ALK4 e un complexo de proteínas SMAD3–PCBP1) fai que o pre-mRNA de FOSB se splice de forma diferente á habitual. A proteína ΔFosB resultante carece da rexión terminal C que a proteína FosB completa utiliza para sinalizar a súa rápida degradación polo sistema ubiquitina-proteasoma. Sen esa rexión, a proteína ΔFosB xa dura máis que a súa proteína nai, pero aínda é moderadamente vulnerable á degradación nesta etapa.
- A fosforilación bloquea a porta. A Caseína Kinase 2 (CK2), unha enzima que está constitutivamente activa nas neuronas, engade un grupo fosfato a un residuo específico — Serina 27 — preto da parte frontal da proteína ΔFosB. Isto cambia a forma da proteína o suficiente para protexela de case todos os outros mecanismos que, doutra xeito, a degradarían. Esta forma fosforilada é a isoforma estable de 35–37 kDa que realmente se acumula con exposición repetida á droga e persiste moito tempo despois de que unha única exposición a limparía.

A táboa de isoformas a continuación detalla a diferenza práctica que isto supón.

Isoforma.	Masa aproximada.	O que o fai así.	Ruta de degradación.	Persistencia.
FosB de lonxitude total.	~50 kDa	Mantén ambas rexións degron da terminal C.	Dirixión directa de ubiquitina-proteosoma cara aos degrons terminais.	Transitorio — horas.
ΔFosB non fosforilado.	~33 kDa	O empalazamento alternativo na fronteira entre o exon-4 e o íntron-4 elimina as secuencias degradas C-terminais, pero a Serina 27 permanece exposta.	Degradación proteasomal a través da rexión N-terminal exposta.	Moderado — de varias horas a aproximadamente un día.
FosB Δ fosforilado ("estable").	~35–37 kDa	A quinase Caseína 2 (CK2) fosforila Ser27, cambiando a forma da proteína o suficiente para bloquear as vías de degradación restantes.	Resistente á eliminación por vía proteasómica cando está fosforilado.	Persistente: acumúlase durante semanas de exposición repetida, detectable durante semanas e ata uns cantos meses despois de que a exposición remate en estudos con roedores.

O resultado: ΔFosB non se acumula porque se está producindo máis del; a transcrición do ARN mensaxeiro realmente diminúe bastante rápido unha vez que a exposición á droga remata. Acumúlase porque, unha vez fosforilado, deixa de ser eliminado a unha taxa normal. A recuperación, a nivel molecular, é fundamentalmente unha cuestión de esperar a que

desapareza unha proteína que está específicamente deseñada para resistir a ser eliminada rapidamente.

2. Indución de ΔFosB en todo o núcleo de recuperación da lista de sustancias.

"A indución relativa" avalía a potencia dopaminérxica, a velocidade de inicio e a frecuencia típica de redosificación, as tres variables que a literatura científica en animais relaciona consistentemente coa cantidade de ΔFosB que se acumula.

Substancia / Comportamento	Mecanismo primario que alimenta a ΔFosB.	Indución relativa.	Evidencia.
Alcol.	Surxos repetidos de GABA/glutamato + dopamina debido ao uso en patrón de atracos.	Moderado–alto (dependente da dose/patrón).	ESTABLECIDO (animal)
Cocaína.	Bloqueo directo dos receptores DAT; picos rápidos e grandes de dopamina.	Alto.	ESTABLECIDO (animal)
Crack de cocaína.	Mesmo mecanismo que a cocaína, administrada en aproximadamente 8 segundos por inhalación.	Moito alto — a rapidez do inicio determina a rapidez da indución.	ESTABLECIDO (animal)
Metanfetamina	DAT/NET inversa — liberación de dopamina, non só bloqueo da recaptación.	moi alto	ESTABLECIDO (animal)
MDMA	Liberación masiva de serotonina + liberación moderada de dopamina.	Moderada (a neurotoxicidade serotoninérxica limita a frecuencia de redosificación).	PROBÁBEL
Nicotina.	Desensibilización dos receptores nicotínicos que leva a unha necesidade de administración frecuente (10–20 veces ao día).	A alta frecuencia compensa a baixa potencia por dose.	ESTABLECIDO (animal)
Heroína / opioides prescritos.	Activación dos receptores μ-opioides que desinhiben as neuronas dopaminérxicas do VTA.	Moderado–Alto	ESTABLECIDO (animal)
Fentanilo.	O mesmo camiño que a heroína, pero con moita máis potencia e un inicio de efecto máis rápido.	Alto.	PROBÁBEL
Benzodiazepinas.	Potenciación do GABA-A; desinhibición indirecta da dopamina.	Baixo–Moderado	EMERGENCIA
Cannabis (THC)	Activación do receptor CB1 que inhibe os neuróns dopaminérxicos do VTA.	Baixo–Moderado	EMERGENCIA

Substancia / Comportamento	Mecanismo primario que alimenta a ΔFosB.	Indución relativa.	Evidencia.
Cetamina.	Antagonismo de NMDA; efectos dopaminérgicos menos directos que os estimulantes.	Baixo–Moderado	EMERGENCIA
GHB	Agonismo GABA-B; efectos da dopamina indirectos e bifásicos.	Baixo–Moderado	EMERGENCIA
Kratom.	Agonismo parcial mixto dos opioides μ a doses máis altas.	Baixo–Moderado (dependente da dose).	EMERGENCIA
Mefedrona (4-MMC)	Substrato combinada de DAT/NET/SERT, similar à cocaína pero de acción máis curta.	Alto — a curta vida media provoca a necesidade de administrar a dose con frecuencia.	EMERGENCIA
Methedrona (bk-PMMA / 4-MeO-metcatinona)	Estructuralmente similar á mefedrona; liberador selectivo e potente do SERT con actividade DAT máis débil.	Moderado–alto: ten menos efecto dopaminérgico que a mefedrona, pero a frecuencia de redosificación é similarmente alta.	EXPERIENCIA DO USUARIO/SISTEMA — inferida a partir da clase catinona, sen estudos específicos.
Xogos de azar / xogos / outros comportamentos repetitivos.	Mesmos circuítos de recompensa, activados por un reforzo de ratio variable en lugar dunha molécula.	Moderado–alto con alta frecuencia de interacción.	ESTABLECIDO (modelos animais, recompensas naturais)
Alimentos hiperpalatables / azucre.	O consumo intermitente de alimentos con alto contido de azucre e graxa mostra a mesma firma de ΔFosB no núcleo accumbens que os estudos sobre drogas.	Moderate	PROBÁBEL

A methedrona nunca foi o obxecto dun estudo dedicado a ΔFosB; a súa inclusión infírese da súa clase de catinona, non de probas directas.

3. Prazos de resolución: o que realmente mostran os datos.

Non se mediu un prazo de estabilización de ΔFosB que se teña medido directamente nunha persoa viva. Todas as duracións que se indican a continuación provén de tecidos cerebrais de animais ou dun número reducido de estudos postmortem en humanos. Considérese isto como un mapa da bioloxía subxacente, non como un cronómetro persoal.

Fase.	O que está a acontecer a nivel molecular.	Duración aproximada.	Evidencia.
Pico agudo.	ΔFosB non fosforilado aparece despois dunha única exposición; é de curta duración e, en gran medida, é eliminado.	Unhas a aproximadamente un día.	ESTABLECIDO (animal)
Estabilización.	A exposición repetida produce ΔFosB fosforilado por CK2, sen degrón, que resiste a degradación proteasomal e persiste.	Desarrolla durante días ou semanas de uso repetido.	ESTABLECIDO (animal)
Acumulación máxima.	A exposición repetida e continua aumenta o tamaño do grupo estable máis rápido do que se degrada.	Aproximadamente de 2 a 4 semanas ou máis de uso repetido e constante; a duración varía en función da dose e da frecuencia.	PROBÁBEL (dependente da dose e do animal).
Interrupción da mensaxeiro de ARN (mRNA) despois do último uso.	As novas transcricións de FOSB diminuen aproximadamente un día despois de interromper o proceso, e non se está producindo ningunha nova proteína.	~24–48 horas	PROBÁBEL (animal)
Declive de proteínas.	A ΔFosB estable preexistente degrádase lentamente no núcleo accumbens e no estriado, a pesar de que a transcrición se detivo.	Semanas a un par de meses en estudos con roedores; detectable en tecido humano postmortem días despois da morte, o que reflicte unha estabilidade estrutural real.	PROBABLE (animal + análise post mortem limitada en humanos)
Persistencia estrutural / da cromatina.	As modificacións na densidade das espinas dendríticas e a remodelación da cromatina (ver a Sección 4) perduran máis tempo que a propia proteína.	Podería prolongar os efectos durante máis tempo do que o detectable ΔFosB en modelos animais.	EMERGENCIA

A interpretación práctica: a maior caída na proteína ΔFosB prodúcese probablemente nas primeiras semanas de abstinencia da sustancia. Pero — e esta é a parte que moitas explicacións omiten — a eliminación da proteína non é o mesmo que a reconfiguración do circuíto neuronal. Esa distinción é o tema da seguinte sección, e é máis importante que case calquera outra cousa nesta guía.

4. Cromatina que sobrevive á proteína.

[ESTABLECIDO] (modelos animais)

Mentres está activo, o ΔFosB non só permanece no núcleo; recluta maquinaria de remodelación da cromatina a xenes específicos, e esa maquinaria deixa marcas que perduran máis tempo que o propio ΔFosB.

- A nivel dos xenes, reprime — como o c-fos — ΔFosB únese aos sitios AP-1 no promotor e recluta a Histona Desacetilase 1 (HDAC1). A HDAC1 elimina os grupos acetilo dos extremos de histonas próximos (H3K9), compactando ese tramo de ADN en heterocromatina. O xene convértese en máis difícil de activar — unha desensibilización que persiste mesmo despois de que a proteína ΔFosB desapareza.
- A nivel de xenes, activa —incluído CDK5, a subunidade do receptor AMPA GluA2 (GRIA2) e ARC—, e ΔFosB recluta BRG1, a subunidade motriz central do complexo de remodelación da cromatina SWI/SNF. BRG1 abre a cromatina nestes loci, e o resultado posterior inclúe un aumento medible da densidade das espinas dendríticas nas neuronas do circuíto de recompensa implicadas.

Esta é a explicación mecánica do que as persoas en recuperación xa saben por experiencia: o hábito non se sente "superado" só porque a necesidade urxente desapareceu e a proteína que o impulsa, en principio, degradouse. O circuíto foi fisicamente remodelado: máis espinas, diferente expresión de receptores, unha paisaxe de cromatina diferente en xenes específicos, e esa remodelación é a parte máis lenta e duradeira do "retorno ao punto de partida". Tamén é a explicación directa das Seccións 8 e 10 a continuación.

5. Estabilizadores — O que se mantén estable fronte ao que experimenta picos.

Todo o que se describe na Sección 2 impulsa a acumulación de ΔFosB a través dunha sinalización pulsátil: un aumento e diminución bruscos na activación do receptor, repetidos. Os "estabilizadores", no sentido utilizado aquí, son os medicamentos e os cofactor nutrientes que evitan ese patrón de pico-val, xa sexa por deseño, ou que apoian o terreo bioquímico circundante sen afectar directamente a vía de indución. Ningún dos dous revirte a acumulación existente de ΔFosB; nada neste guía o fai máis rápido que o tempo. O que plausiblemente poden facer é evitar que se aumente, ou evitar que sistemas adxacentes (síntese de dopamina/GABA, función enzimática dependente da metilación) sexan unha fonte adicional de tensión durante a recuperación.

Medicamentos psiquiátricos: que aspectos están relacionados coa vía ΔFosB e cales non?

Esta é unha pregunta real e razoable: algúns medicamentos psiquiátricos comparten mecanismos de receptor literais cos produtos da táboa da Sección 2, e a resposta honesta é un espectro, non un simple si ou non.

Clase de medicamento.	Mesmo mecanismo que.	ΔFosB Relevancia.	Evidencia.
Antipsicóticos (especialmente os bloqueadores de D2 de primeira xeración, por exemplo, a haloperidol).	Non é unha sustancia do tipo 2, pero a bloqueo crónico dos receptores D2 provoca a súa propia adaptación estriatal.	O tratamento crónico induce complexos AP-1 estables, similares a ΔFosB, no estriado en estudos con roedores, o que está implicado mecanicamente no desenvolvemento da discinesia tardía, unha adaptación a longo prazo separada pero relacionada.	PROBÁBEL (animal)
Medicamentos estimulantes (metilfenidato, sales de amfetamina).	Mesmo mecanismo DAT/NET que a metanfetamina ilícita (Sección 2).	Mecanisticamente plausible inductor, pero a dose terapéutica (constante, frecuentemente de liberación prolongada, unha vez ao día) evita os picos agudos e pulsátiles que parecen ser os que máis impulsan a indución. O risco	EMERGING — mecanismo compartido, grao pouco claro.

Clase de medicamento.	Mesmo mecanismo que.	ΔFosB Relevancia.	Evidencia.
		real é plausiblemente moito menor que o uso ilícito, pero non é cero.	
Terapia con agonistas opioides (metadona, buprenorfina).	Mesmo receptor opioide μ que a heroína (Sección 2).	Este é o significado clínico literal de "estabilizador": a longa vida media e a dosificación de estado estable están deseñadas específicamente para evitar as fluctuacións pico-val que se cre que impulsan unha forte indución. Esta é unha razón importante pola que o OAT é unha estratexia de estabilización recoñecida e baseada en evidencia, en lugar dunha continuación do proceso adictivo.	PROBÁBEL — xustificación clínica establecida e con base mecánica.
Benzodiazepinas (prescritas, uso crónico).	Mesmo mecanismo GABA-A sinalizado como baixo-moderado na Sección 2.	O uso crónico produce unha dependencia física real e unha interrupción difícil — pero isto explícase máis classicamente pola downregulation/tolerancia do receptor GABA-A que polo forte acúmulo de ΔFosB especificamente.	EMERGENCIA
SSRIs / SNRIs	Non é unha sustancia do tipo 2 — inhibición da recaptación serotoninérxica/noradrenérxica.	O tratamento crónico con antidepresivos induce ΔFosB en estudos con animais, pero no hipocampo e na corteza frontal, e non na núcleo accumbens, nunha vía proposta para apoiar a neuroplasticidade terapéutica. É máis probable que estea máis preto da vía "protetora" inducida polo exercicio (Sección 12) que da vía da adicción. Existe unha síndrome real de interrupción, pero a través de mecanismos de adaptación do receptor non relacionados co ΔFosB da núcleo accumbens.	EMERXENTE (inducción); ESTABLECIDO (existe síndrome de descontinuação, mecanismo diferente)

Ningún destes é motivo para interromper un medicamento psiquiátrico necesario, e isto non é un consello médico para facelo. Os antipsicóticos, os medicamentos estimulantes, a terapia con agonistas opioides, as benzodiazepinas e os antidepresivos todos presentan riscos de interrupción reais e documentados de forma independente, algúns deles con consecuencias médicas graves, que existen independentemente de se ΔFosB forma parte da situación. Calquera cambio no réxime de medicamentos psiquiátricos debe realizarse baixo a supervisión do médico que o prescribe, do mesmo xeito que a interrupción abrupta do consumo de alcol ou benzodiazepinas se sinala noutras partes desta guía como unha decisión médica, non unha cuestión de forza de vontade.

Factores nutricionais.

Ningún dos tres nutrientes mencionados a continuación foi estudado directamente contra ΔFosB. Cada un ten un papel real e documentado por separado no ambiente bioquímico ao que se refire esta guía, relacionado coa síntese de dopamina/GABA e coa suficiencia de

cofactor MTHFR/MAOA (Sección 6, Nivel 4), sen ser un estabilizador demostrado de ΔFosB por si mesmo.

Nutriente.	Papel establecido.	Posible ligazón a ΔFosB.
P5P (Piridoxal-5'-Fosfato — vitamina B6 activa).	Cofactor obrigatorio para a AADC (converte L-DOPA en dopamina e 5-HTP en serotonina) e para a glutamato descarboxilase (produce GABA). O estado da vitamina B6 é realmente un factor limitante para a capacidade de síntese de dopamina e GABA.	Podería ser plausible que unha maior capacidade de síntese de dopamina significase máis sinal "bruto" que alimenta a cascada D1/PKA/CREB que inicia a transcrición de FOSB (Sección 6, Nivel 3) — unha inferencia baseada en bioquímica real, non nun efecto medido. [EMERGENTE, indirecto]
R5P (Riboflavina-5'-fosfato — B2 activa / FMN)	Cofactor para enzimas flavoproteicas, incluíndo MTHFR (especialmente relevante para portadores de C677T, cuxa enzima é máis termolábil e dependente de FAD) e MAOA.	Dous pasos afastados de ΔFosB: o estado da riboflavina afecta o funcionamento de MTHFR e MAOA, e estes xenes xa teñen só unha relevancia indirecta e previa a ΔFosB (Sección 6, Nivel 4). [EMERGENTE, indirecto]
Glicinato de calcio.	Proporciona glicina (neurotransmisor inhibidor e coagonista obrigatorio do receptor NMDA). A entrada de calcio a través dos canais NMDA e activados por voltaxe activa a CaMKII.	A CaMKII é unha quinase diferente de CK2, que é o que realmente fosforila a Ser27 de ΔFosB (Sección 1) e está constitutivamente activa en lugar de estar principalmente desencadeada polo calcio. Non existe unha conexión mecánica creíbel para a estabilidade específica de ΔFosB. [NON ESTABLECIDO]

O enquadramento práctico: estes apoian a función neuroquímica xeral, independentemente do punto en que se atope unha persoa na liña de tempo de ΔFosB (descrita na Sección 3). Isto non é porque se demostre que alteran esa liña de tempo, senón porque os sistemas de dopamina, GABA e as enzimas dependentes da metilación son importantes por si mesmos, con ou sen antecedentes de consumo de sustancias.

6. Xenética e Eliminación — Catro Niveis de Evidencia.

A xenética da eliminación de ΔFosB divídese en catro niveis, desde a evidencia máis forte ata a máis débil. É importante en que nivel se sitúe unha afirmación, porque a evidencia máis forte corresponde a mutacións que ninguén leva de forma natural e que ningunha proba comercial busca, mentres que os xenes que as persoas poden realmente analizar están moito máis afastados do mecanismo.

Nivel 1: Mutacións directas e inducidas no propio xene FOSB.

Esta é a evidencia máis forte en todo o campo, e provén da entrega de xenes mediante vectores virais directamente no núcleo accumbens de roedores, e non de variacións humanas naturais.

Variante.	O que fai.	Efecto na eliminación.	Evidencia.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Unha mutación puntual que substitúe a serina por alanina na posición 27 — a CK2 fisicamente non pode fosforilar unha alanina.	Evita completamente a fosforilación estabilizadora; nos estudos con vectores virais que entregan esta mutación ao núcleo accumbens, a eliminación de ΔFosB acelérase drasticamente e a sensibilización	ESTABLECIDO (animal, modificado).

Variante.	O que fai.	Efecto na eliminación.	Evidencia.
		comportamental a longo prazo diminúe.	
FOSB Ser27Glu (S27E) — fosfomimético.	Substitúe a serina por ácido glutámico, o que imita a carga negativa que un grupo fosfato agregaría — a proteína comporta como se estivese permanentemente fosforilada.	Reproduce a conformación estable sen necesidade de CK2. Mantén a estabilidade prolongada e os efectos comportamentais persistentes.	ESTABLECIDO (animal, modificado).
FOSB exon-4/intron-4 splice-site variants.	Interromper o motivo de unión PCBP1/SMAD3 que dirixe o empalazamento alternativo.	Desplaza a produción de transcrición de volta cara á forma completa de FosB que conserva a secuencia degron, a cal é eliminada rapidamente; a ΔFosB, que é menos estable, case nunca se produce.	PROBÁBEL (animal)

Nivel 2: Xenes transactivos na maquinaria de modificación.

Estes xenes codifican asenzas e proteínas complexas de splicing que actúan sobre ΔFosB. A variación natural humana nestes xenes é plausiblemente importante, pero non foi probada directamente contra os niveis de ΔFosB en humanos; só se infireu a partir do mecanismo.

Xene.	Función.	Efecto na eliminación.	Evidencia.
CSNK2A1 / CSNK2B (subunidades catalíticas e reguladoras de CK2).	Codifique a quinase que fosforila ΔFosB na Ser27.	A actividade reducida de CK2 deixa ΔFosB no seu estado non fosforilado, máis vulnerable, o que podería levar a unha eliminación máis rápida.	PROBÁBEL (animal, mecanicista)
PCBP1 / SMAD3	Forma o complexo nuclear que dirixe o evento de splicing alternativo que produce ΔFosB inicialmente.	As variantes que causan perda de función alteran a produción de transcritos, dirixindo a saída cara a unha forma completa de FosB, o que reduce a cantidade de ΔFosB estable que se produce.	PROBÁBEL (animal, mecánico)
ACVR1B (receptor ALK4).	Receptor situado a montante do complexo de empalme SMAD3/PCBP1, activado a partir da sinalización da dopamina D1.	O sinal alterado reduce a modificación do splicing cara a ΔFosB, un mecanismo de control anterior no mesmo camiño.	EMERGENTE (animal, mecanicista)

Nivel 3: Xenes do sistema de neurotransmisores "upstream".

Estes son resultados reais de asociación xenética humana, pero os estudos que os sustentan mediron a gravidade da dependencia, o risco de recaída ou o ton de catecolaminas, e non ΔFosB en si mesmo. A conexión con ΔFosB especificamente é unha inferencia razoable que se engade aos datos reais, e non un resultado directo. Lea a columna "conexión alegada" con un certo escepticismo:

Xene / Variante	Función.	Afirmación de vínculo a ΔFosB.	Evidencia — Lea atentamente.
DRD1 (receptor de	A sinalización D1 impulsa a	As variantes con maior	EMERXENTE —

Xene / Variante	Función.	Afirmación de vínculo a ΔFosB.	Evidencia — Lea atentamente.
dopamina D1) polimorfismos.	cascada de transcrición PKA/CREB que inicia a transcrición de FOSB.	sinalización poden aumentar a actividade transcripcional basal, proporcionando máis substrato para a vía de acumulación.	lóxica ascendente plausible, que non se mide directamente en relación cos niveis de ΔFosB en humanos.
CHRNB2 rs2072661	Unha variante de 3' UTR nun xene de subunidade do receptor nicotínico, asociada en estudos con humanos á gravidade da dependencia da nicotina e ao risco de recaída.	Propóxose modular a activación colinérxica na liberación de dopamina mesolímbica, influíndose indirectamente na síntese de ΔFosB.	EMERGENTE: os estudos humanos citados midiron a gravidade da dependencia e o risco de recaída, non ΔFosB en si; a conexión con ΔFosB é unha inferencia, non unha medición.
DBH rs1541333	Unha variante na dopamina beta-hidroxilase, que converte a dopamina en noradrenalina.	Proponse modificar o equilibrio entre a dopamina e a noradrenalina nos circuítos de recompensa, alterando o limiar para a indución de ΔFosB.	EMERGING — a mesma advertencia: o estudo subxacente mediu o ton das catecolaminas e o fenotipo de dependencia, e non directamente ΔFosB.

Nivel 4: O panel xénico comercial estándar.

Estes son os xenes que unha proba de ADN para consumidores (datos brutos estilo 23andMe, ou o panel referenciado noutro lugar no compendio do Recovery Kernel) informará realisticamente. Ningún deles está preto do mecanismo; están, unha ou dúas veces, separados de calquera cousa que afecte directamente a ΔFosB.

Xene.	O que realmente fai.	Link a ΔFosB Clearance especificamente.
COMT	Descompón a dopamina/norepinefrina, principalmente no córtex prefrontal. Val/Val = eliminación rápida; Met/Met = eliminación lenta.	Sen datos directos. Posíbel conexión indirecta a través do contraste da sinalización dopaminérxica. [EXPERIENCIA DO AUTOR/SISTEMA]
MTHFR	Regula o metabolismo do folato e a capacidade de metilación en todo o corpo.	Non se demostrou unha ligazón específica coa degradación de ΔFosB. [NON ESTABLECIDO]
OPRM1 (A118G)	Modifica a afinidade de unión aos receptores mu-opioides.	Directamente a montante da intensidade de indución relacionada con opioides; non se mide en relación coa eliminación de ΔFosB. [EMERGING]
GABRA2	Subunidade do receptor GABA-A; está asociada ao risco de dependencia do alcohol.	Posible contribuyente upstream ao efecto de desinhibición dopaminérxica do alcohol. [EMERGING]

Xene.	O que realmente fai.	Link a ΔFosB Clearance especificamente.
FAAH (C385A)	Descompón a anandamida; o alelo A aumenta o ton endocannabinoide basal.	Posíbel contribuyente indirecto á sensibilidade relacionada coa recompensa do cannabis. [EMERGENTE]
MAOA	Descompón a dopamina, a serotonina e a noradrenalina.	Posíbel contribuyente indirecto a través da velocidade de eliminación dos monoaminas. [EXPERIENCIA DO AUTOR/SISTEMA]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Xene do transportador de serotonina; relacionado coa reactividade ao estrés en moitos estudos.	Non hai evidencia que conecte este xene con a dinámica de ΔFosB. [NON ESTABLECIDO]
ALDH2	Metaboliza o acetaldehído, produto da descomposición do alcohol; unha variante inactiva causa enrojecemento.	Afecta o patrón de exposición ao alcohol, non a propia ΔFosB. [EXPERIENCIA DO AUTOR/SISTEMA, indirecta]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Enzimas hepáticas que eliminan a molécula do fármaco orixinal do torrente sanguíneo.	Determinar a rapidez coa que a droga sae do corpo, non a rapidez coa que ΔFosB sae do cerebro. Efecto indirecto do patrón de exposición. [EXPERIENCIA DO AUTOR/SISTEMA, indirecto]
COMT	Metaboliza a histamina.	Non existe ningunha vía creíble cara a ΔFosB ou o circuíto de recompensa. [NON ESTABLECIDO]

É certo que ningún test comercial actual pode prever cantas semanas levará a que o nivel de ΔFosB dunha persoa específica se reduza. Pero iso é unha declaración sobre o que existe no mercado, non un límite do que é posible. Un protocolo composto que combine a resecuenciación dirixida de FOSB e os seus modificadores de nivel 2 (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), datos de metilación a nivel de todo o xénoma e o seguimento longitudinal de biomarcadores durante un período de abstinencia supervisado podería, en principio, permitir que un equipo de investigación se achegue de forma significativa a unha estimación personalizada da eliminación. Ninguén publicou nin validou comercialmente ese protocolo composto; require varios sistemas de proba distintos. Traballando xuntos e cun deseño longitudinal, non un kit único. Isto é unha carencia de recursos e validación, non unha lei da natureza. Alguén con equipamento adecuado, fondos e perseveranza podería construílo.

7. Análise de ADN e Epixenética: O que podes obter realmente hoxe.

Tipado xenético estándar (matrices de SNP).

O xeonotipado de datos brutos do consumidor (o tipo que está detrás dos informes estilo 23andMe, ou o panel utilizado noutras partes deste compendio) analiza un conxunto fixo de posicións de nucleótidos coñecidas en todo o xénoma, incluídos os xenes de Nivel 3 e Nivel 4 nas táboas anteriores. Non secuencia o xene FOSB con suficiente profundidade para atopar variantes raras ou novas, e non pode detectar as mutacións de Nivel 1 deseñadas, que non ocorren naturalmente nos humanos. É útil para os xenes que cobre; nunca foi deseñado para responder a esta pregunta específica.

Secuenciación bisulfito do xénoma completo (WGBS).

[EMERGING] en relación con esta pregunta específica.

WGBS é un método de secuenciación que mapea a metilación do ADN — unha capa de marcaxe epigenética — en todo o xenoma, en lugar de simplemente ler variantes xenéticas fixas. As versións con maior profundidade (comúnmente comercializadas como "WGBS 30x", referíndose a unha cobertura media de secuenciación de 30 veces) ofrecen un mapa de metilación máis denso e fiable. Actualmente, Sequencing.com ten un produto WGBS-30x listado como unha das formas máis económicas para que os consumidores obteñan este tipo de datos de metilación a nivel de todo o xenoma, en lugar de a través dun laboratorio central académico.

Os patróns de metilación son a base da investigación do "reloxo epigenético" (estimación da idade biolóxica a partir do ADN do sangue), e a exposición crónica a sustancias está asociada a cambios detectables de metilación en estudos baseados no sangue.

O que actualmente non pode determinar: non existe ningún biomarcador validado e publicado que detecte o estado da cromatina específico de ΔFosB — o remodelado de HDAC1/BRG1 descrito na Sección 4 — a partir dunha mostra de sangue ou saliva. Ese remodelado ocorre nas neuronas do núcleo accumbens, que non son accesibles para análises en persoa viva. Un resultado de WGBS hoxe proporciona datos reais e interesantes sobre a metilación a nivel do xénoma; actualmente, isto non se traduce en... unha lectura individual da eliminación de ΔFosB, por moi bos que sexan os datos brutos.

> É útil ter os datos de WGBS como información básica para alguén que queira construír unha imaxe a longo prazo e en constante evolución da súa propia bioloxía, e é realmente unha das formas máis económicas de obtela. Só non esperes que o informe de hoxe che devolva un número como "semanas ata que se elimine o teu ΔFosB". Esa capa de interpretación aínda non existe, para ninguén, nin a ningún prezo.

8. Uso de múltiples drogas e o retorno máis difícil ao estado normal.

[EXPERIENCIA DO AUTOR/SISTEMA] con datos mecanicistas e de resultados clínicos que o sustentan.

As persoas que se están a recuperar do uso de múltiples sustancias informan constantemente que a recuperación é a máis lenta e difícil de calquera persoa dentro do marco do Recovery Kernel, e existe unha razón molecular plausible que se corresponde cunha razón clínica ben documentada.

- Indución convergente. Caseiro que case todas as substancias da táboa da Sección 2 alimentan a acumulación de ΔFosB a través do mesmo camiño final común: a sinalización da dopamina no núcleo accumbens, aínda que chegan alí a través de receptores diferentes (bloqueo de DAT, activación de opioides mu, potenciación de GABA-A, etc.). Usar varios deles no mesmo período non crea grupos separados e paralelos de ΔFosB; en cambio, impulsa o mesmo grupo que se acumula desde múltiples direccións ao mesmo tempo, o que probablemente aumenta a acumulación máis rápido e en maior medida do que calquera substancia individualmente.
- Remodelación do cromatina en cadea. Diferentes substancias non necesariamente afectan aos mesmos xenes "downstream" de ΔFosB. Estimulantes, opioides e alcol teñen as súas propias "signatures" documentadas "downstream" na literatura sobre adicción. O uso de múltiples drogas probablemente significa unha maior extensión da remodelación da cromatina (Sección 4) a través de máis xenes e circuítos, o que

representa un obstáculo estrutural máis grande para superar, e non só unha dose máis grande do mesmo problema.

- Resultado clínico documentado. Independentemente do mecanismo molecular, o trastorno por consumo de múltiples sustancias está consistentemente asociado a unha menor retención no tratamento, taxas de recaída máis altas e unha abstinencia máis complexa desde o punto de vista médico que o trastorno por consumo dunha soa sustancia na literatura clínica. Esta parte está baseada en datos máis sólidos que o mecanismo específico de ΔFosB; é un resultado clínico establecido, independentemente da contribución molecular exacta que se determine.

Ningún destes aspectos significa que a recuperación da poliadicción sexa unha causa perdida; o marco Recovery Kernel existe especificamente para os casos máis difíciles. Significa que os prazos establecidos para a recuperación dunha soa sustancia (incluídos os da Sección 3) deben interpretarse como un mínimo, non como un máximo, para aquelas persoas que consumen máis dunha clase de droga.

Estudo de caso: A tríade do chemsex (metanfetamina, catinonas, GHB)

O consumo de drogas asociado ao "chemsex" — máis comunmente metanfetamina, unha catinona como a mefedrona ("cat") e GHB/GBL, ás veces con MDMA ou cetamina engadidos — é consistentemente descrito polas persoas que o usan e polos servizos de tratamento como algo que é desproporcionadamente difícil de abandonar. A explicación molecular que se ofrece nesta guía explica unha parte importante do porqué, aínda que non toda.

Drogas.	Indución de FosB (da Sección 2).	O papel na Trindade.
Metanfetamina	moi alto	O máis forte estímulo dopaminérxico individual na combinación é a reversión de DAT/NET, que produce a liberación directa de dopamina, non só a inhibición da recaptación.
Mefedrona / catinonas ("cat").	Alto.	A curta vida media obriga a administrar a dose con frecuencia durante unha sesión, o que, á súa vez, é un factor importante na indución.
GHB / GBL	Baixo–Moderado	Un contribuínte menor de ΔFosB por si só — a súa relevancia para esta combinación é un eixe de dependencia física separado (ver o aviso a continuación), e non un relacionado co circuíto de recompensa.

Individualmente, só dous dos tres fármacos son potentes inductores de ΔFosB. O que fai que a combinación sexa desproporcionadamente difícil non é que cada compoñente maximize o mesmo mecanismo, senón que varios factores de acumulación distintos, mencionados anteriormente neste guía, se suman na mesma sesión:

- Indución dopaminérxica convergente (Sección 8) — o metanfetamina e a mefedrona están a afectar vías dopaminérxicas superpostas simultaneamente, en lugar de secuencialmente.

[ESTABLECIDO] O propio acto sexual é un inductor independente de ΔFosB, e non só un contexto comportamental. Estudos con animais (Pitchers et al., 2010, do mesmo grupo de investigación que estableceu o mecanismo central de ΔFosB) descubriron que a experiencia sexual por si só induce a acumulación de ΔFosB no núcleo accumbens, a área tegmental ventral (VTA) e a corteza prefrontal; e, notablemente, que a experiencia sexual sensibiliza aos animais á recompensa da anfetamina. Os dous reforzos non só ocorren xuntos; hai evidencia directa de que potencian o efecto do outro na mesma vía molecular.

- A estrutura da sesión elimina un factor de protección ao que este guíasponse repetidamente. As sesións de chemsex adoitan durar moitas horas ou varios días, con redosificación repetida e pouco sono. E a Sección 12 xa sinala que a alteración do sono pode afectar ao proceso de eliminación. Estructuralmente, isto é moi similar a unha combinación extrema dos factores de risco descritos en todo este guías, que ocorren ao mesmo tempo, repetidamente.

O GHB/GBL presenta un risco separado e grave que non ten nada que ver con ΔFosB: a dependencia pode desenvolverse en poucas semanas de uso regular, e a abstinencia segue o mesmo mecanismo GABA que o alcohol e as benzodiazepinas. Pode causar delirio, convulsións e complicacións graves o suficiente como para requirir atención intensiva. Interromper abruptamente o uso regular de GHB/GBL e sen supervisión médica é perigoso. Este é o mesmo tipo de aviso co que comeza a guía do alcohol: léxoo con moita seriedade.

Nos resultados: a literatura clínica sobre o uso de metanfetamina asociado ao chemsex documenta de forma independente taxas notablemente elevadas de depresión, ansiedade, TEPT e psicose en comparación coa poboación xeral, o que empeora coa gravidade da dependencia. E os estudos de tratamento con GHB/GBL sinalan especificamente o uso de múltiples sustancias e o uso máis intenso como factores que predicen unha baixa retención no tratamento. Isto é consistente, pero non está completamente explicado, polo mecanismo ΔFosB deste manual; algunha parte está baseada en datos psiquiátricos e de resultados de tratamento documentados de forma independente.

10. Descansos das drogas, "reinicios" e por que a recaída volve máis rápido.

Esta é unha das seccións máis importantes deste guía, porque explica algo que case todos os que están en recuperación experimentaron e que poucas persoas tiveron explicado: unha interrupción intencionada — unha "pausa de tolerancia", un "mes de abstinencia", unha tentativa de reinicio — seguida do retorno ao consumo, e a adicción volve á súa intensidade máxima case inmediatamente. Non se reconstruír gradualmente ao longo de semanas, como a primeira vez. Vólvese, rápido, como se non pasase tempo.

[PROBABLE] (baseado no mecanismo de cromatina establecido na Sección 4, aplicado á reactivación — un paradigma consolidado na investigación de recaída en animais).

Aquí está o porqué iso ocorre, en termos sinxelos: un descanso realmente permite que a proteína ΔFosB se degrade — esa parte da recuperación é real, e é a parte que a cronoloxía da Sección 3 describe. Pero a Sección 4 describiu algo que a proteína deixa atrás ao desaparecer: cromatina que foi remodelada en xenes específicos (reprimida en c-fos a través de HDAC1, aberta en CDK5/GluA2/ARC a través de BRG1), e un aumento físico da densidade das espinas dendríticas nas neuronas do circuíto de recompensa implicadas. Ningún dese eses cambios revértese no mesmo calendario que a proteína. O circuíto non volve á súa arquitectura preexistente á adicción só porque a proteína ΔFosB desaparece. en si está limpo; é un circuíto listo que está nun estado temporalmente inactivo.

Cando que o consumo de drogas se reinicia, non está a inducir ΔFosB nun circuíto "virxe" da mesma forma que fixo a primeira vez. En cambio, está a re-inducir ΔFosB nun circuíto que xa ten a densidade das espinas, a expresión dos receptores e a accesibilidade da cromatina, elementos que xa estaban presentes desde antes — unha maquinaria que se construíu unha vez e nunca se desmontou completamente. Refacer un pool estable e acumulado de ΔFosB nun circuíto "preparado" probablemente require moito menos exposición repetida que a construción inicial, xa que a maior parte do traballo estrutural posterior xa está realizado.

Isto coincide co clásico paradigma de reactivación inducida por drogas na investigación de recaídas en animais, onde unha Unha só exposición despois da abstinencia restablece o comportamento de busca de drogas moito máis rápido do que levou a adquisición orixinal, e é a explicación biolóxica máis coherente dispoñible para a explicación común de "simplemente volveuse a tomar, inmediatamente, ao mesmo nivel, e non podía explicar por que volveu tan rápido".

A implicación práctica non é que as pausas sexan inútiles: o tempo de exposición reducido aínda importa, e calquera redución no total de ΔFosB acumulado é unha mellora real e física. A implicación é que unha pausa non debería ser planificada nin confiada como un reinicio a cero. O circuíto recorda moito máis do que a proteína, e retomar o uso despois dunha pausa é bioloxicamente máis parecido a retomar unha historia a metade que a comezar unha nova.

11. Senescencia celular e neuroinflamación.

[EMERGING] (modelos animais; unha área máis nova e menos consolidada que as seccións 1–4)

O papel de ΔFosB esténdese máis aló dos circuítos da adicción, abrangendo o envellecemento celular e a bioloxía do estrés. Como parte do complexo de factores de transcrición AP-1 (emparellándose principalmente con JunD), participa en vías relacionadas coa senescencia celular: o estado no que unha célula deixa de dividirse e adopta un perfil funcional distintivo, a menudo inflamatorio.

- En neuronas post-mitóticas, que non poden dividirse, o estrés crónico ou a excitotoxicidade poden levar as células a un estado relacionado chamado senescencia prematura inducida polo estrés (SIPS). A actividade sostida de ΔFosB, xunto cun factor relacionado (EGR3), está asociada a unha expresión elevada de xenes de resposta ao dano do ADN (GADD45B/G) e p21 (CDKN1A), que neste contexto poden afectar a plasticidade sináptica e reducir a neuroxénese hipocampal.
- En células non neurionais — astrócitos e microglia — a actividade sostida de AP-1 está asociada ao Fenotipo Secretor Asociado á Senescencia (SASP): células gliais senescentes que segregan moléculas sinalizadoras inflamatorias que poden propagar a neuroinflamación de baixo grao a células veciñas. Unha elevación crónica de hormonas do estrés (CRF, glucocorticoides) pode alimentar este ciclo aínda máis.
- A relación non é uniformemente perxuriosa; o contexto e a rexión do cerebro son importantes. No hipotálamo, a expresión de ΔFosB está asociada con efectos metabólicos protectores en modelos animais de envellecemento (mellor tolerancia á glucosa, menor aumento de peso relacionado coa idade). En algúns estudos de modelos de convulsións e Alzheimer, a acumulación de ΔFosB no hipocampo parece limitar a perda de células excitotóxicas, mesmo mentres afecta algunha función da memoria; isto é un verdadeiro compromiso, non simplemente algo negativo.

Esta sección inclúese por completitude e porque é unha área de investigación activa sobre a mesma molécula, non porque cambie nada nas seccións de cronoloxía da recuperación anteriores. É un corpo de traballo máis novo e menos establecido que o mecanismo da adicción nas seccións 1 e 4.

12. O que realmente axuda — con respaldo da mesma literatura.

- Abstinencia prolongada: o factor máis importante e a única cousa que impide que a cantidade acumulada aumente máis rápido do que pode degradarse.

[ESTABLECIDO] O exercicio voluntario induce tamén a ΔFosB no núcleo accumbens, a través dunha vía diferente á dos fármacos de abuso, unha vía asociada en modelos animais con resiliencia e redución da procura de drogas, en lugar da vía maladaptativa. A mesma proteína, inducida dunha forma diferente, pode actuar contra o hábito en lugar de favorecelo.

- O sono — a eliminación por proteasomas depende amplamente dun sono adecuado; a privación crónica do sono é un factor que pode dificultar a normalización (non probado).
- Redución do estrés: o estrés crónico impulsa independentemente a súa propia acumulación de ΔFosB a través do eixo HPA, sumándose á acumulación inducida por sustancias.
- Tempo, de forma pouco glamurosa: a fase de persistencia estrutural nas seccións 3 e 4 dura semanas a meses, non días. Esperar que un prazo de dúas semanas sexa toda a historia crea un detonante de recaída evitable cando os desexos resurguen máis tarde por motivos puramente biolóxicos; e, segundo a sección 10, retomar o consumo nese punto reinicia o proceso en circuitería que xa está "preparada", non en circuitería "inocente".

Nota de pecheo.

ΔFosB explica, mecanisticamente, por que un hábito pode seguir atraendo a alguén moito tempo despois de que as razóns para deixalo sexan perfectamente claras, e por que unha pausa, por máis xenuína que sexa, non é o mesmo que un retorno ao punto de partida. Non é a imaxe completa, non é actualmente testable nunha persoa viva coa precisión que a xente desexaría, e ningún test dispoñible hoxe pode proporcionar unha data de recuperación persoal. Úseo da maneira na que o resto do marco do Recovery Kernel pide que uses calquera peza de bioloxía: como unha capa honesta e en evolución dentro dunha imaxe máis ampla, e non. como un veredicto.

Lecturas complementarias nesta serie: Como superar a dependencia do alcohol, Como superar a dependencia da cocaína, Como superar a dependencia do crack e o Compendio completo de protocolos (Volume III — Adiccións comportamentais e trampas farmacológicas, e Volume I — Entrada en crise e base biolóxica).